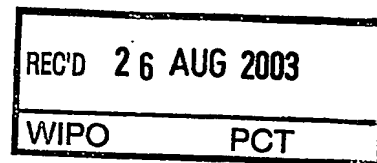
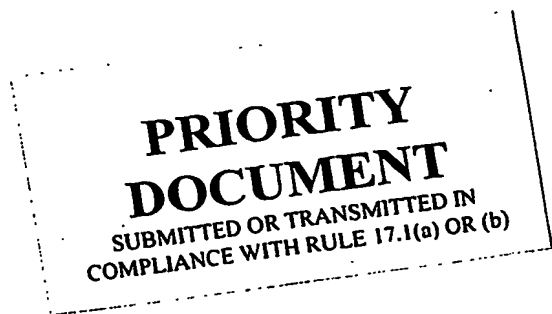


PCT/EP 03/07927

BUNDEREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

102 58 098.7

Anmeldetag:

11. Dezember 2002

Anmelder/Inhaber:

Degussa AG, Düsseldorf/DE

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von 3-Hydroxy-(2-thienyl)propanaminen

IPC:

C 07 D, B 01 J

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

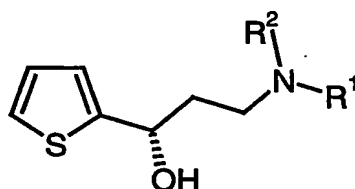
München, den 9. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
 Im Auftrag

1200

Verfahren zur Herstellung von 3-Hydroxy-(2-thienyl)propanaminen

Die vorliegende Erfindung ist auf ein Verfahren zur enantioselektiven Hydrierung von speziellen α -

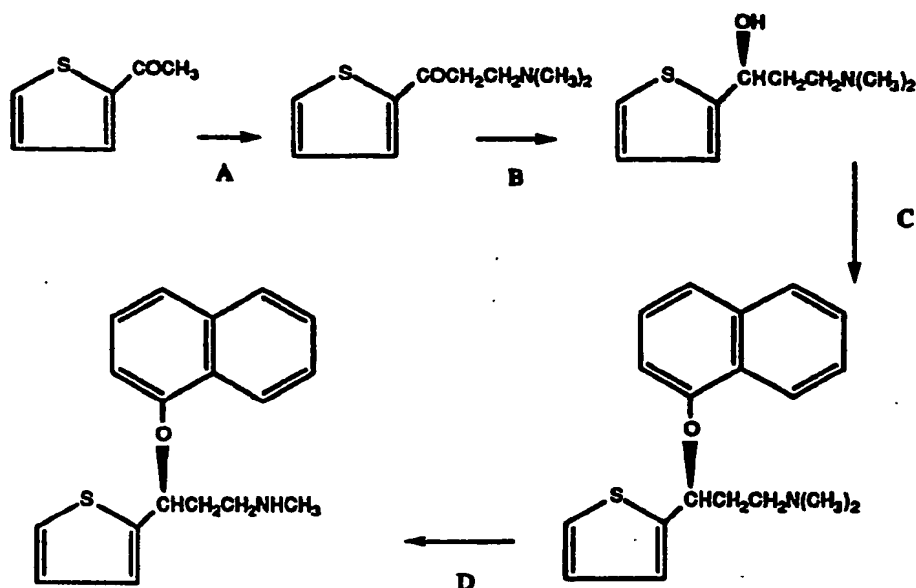
- 5 Heteroarylketonen gerichtet. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



(I)

- 10 Diese Verbindungsklasse findet Anwendung als Intermediate zum Aufbau von enantiomerenreinen bioaktiven Wirkstoffen, z.B. Duloxetine®.

- 15 Duloxetine®, (S)-(+)-N-Methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propanaminhydrochlorid, ist ein Pharmazeutikum, das als Antidepressivum und zur Behandlung von Urin-Inkontinenz angewandt wird. Es hemmt die Aufnahme sowohl von Norepinephrin (?) als auch von Serotonin. Die Synthese von Duloxetine® ist in EP-A-273 658, EP-A-457 559 und EP-A-650 965 ausführlich beschrieben.



- Ausgehend von 2-Acetylthiophen wird in Schritt A eine Aminomethylierung mit Dimethylamin und Formaldehyd
- 5 (Mannich-Reaktion) durchgeführt. Das entstandene 3-Dimethylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon wird in Schritt B mittels komplexer Hydride zum entsprechenden Alkohol 1-Hydroxy-1-(2-thienyl)-3-dimethylaminopropan reduziert. Der Alkohol wird dann in Schritt C mit einem Alkalimetallhydrid und 1-Fluornaphthalin, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Kaliumverbindung (siehe EP-A-650 965), in das Naphthylderivat N,N-Dimethyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propanamin überführt. Im letzten Schritt D erfolgt dann die Demethylierung der Aminogruppe durch Umsetzung mit
- 10
- 15 einem Chlorameisensäureester, vorzugsweise Phenylchlorformiat oder Trichlorethylchlorformiat, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Mischung aus Zink und Ameisensäure (EP-A-457 559), gefolgt von alkalischer Hydrolyse des Carbamats zum N-Methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propanamin. Das (S)-(+)-Enantiomer des Produkts
- 20 in Hydrochloridform ist das gewünschte Duloxetin®.

Da bei der obigen Synthese von N-Methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propanamin üblicherweise ein Racemat entsteht, sind besondere Maßnahmen zur gezielten Herstellung des (S)-(+)-Enantiomers erforderlich. So offenbart EP-A-457 559
5 eine asymmetrische Reduktion in Schritt B durch einen Komplex aus Lithiumaluminiumhydrid und einem chiralen Liganden.

Nachteilig bei oben angeführtem Syntheseweg ist insbesondere Schritt D, die Demethylierung. Hierbei werden
10 in der letzten Synthesestufe eines Arzneimittels stark ätzend wirkende Chlorameisensäureester, gegebenenfalls in Kombination mit toxischem Zink, eingesetzt und karzinogenes Methylchlorid wird freigesetzt. Es sind folglich im Anschluss aufwendige Trenn- und Reinigungsschritte
15 unumgänglich. Eine Überführung der Dimethylaminogruppe in die gewünschte Monomethylaminogruppe in einem früheren Syntheseschritte wäre daher wünschenswert. Ein alternativer Syntheseweg für Duloxetine® würde über die Umsetzung von (S)-N-Methyl-3-hydroxy-3-(2-thienyl)propanamin zu (S)-(+)-
20 N-Methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propanamin im letzten Schritt führen.

In EP-A-457 559 wird in Beispiel 1B die enantioselektive Reduktion von N-Benzyl-N-methyl-1-(2-thienyl)-1-propanon zu N-benzyl-N-methyl-3-(β -hydroxy)-3-(2-thienyl)propanamin
25 beschrieben. Allerdings ist kein Hinweis vorhanden, wie N-Methyl-N-benzyl-3-(β -hydroxy)-3-(2-thienyl)propanamin debenzyliert werden kann. Untersuchungen der Erfinder der vorliegenden Anmeldung ergaben, dass die Umsetzung von N-Methyl-N-benzyl-3-hydroxy-3-(2-thienyl)propanamin mit
30 Wasserstoff in Gegenwart herkömmlicher Palladium-Katalysatoren in Lösungsmitteln wie Alkoholen und Essigsäure nicht zum gewünschten debenzylierten Monomethylamin N-Methyl-3-hydroxy-3-(2-thienyl)propanamin führt.

Katalytische enantioselektive Hydrierungen von C=O-Doppelbindungen gehören mittlerweile zu den Standardreaktionen der organischen Chemie. Z.B. offenbart die GB2351735 die Anwendung bestimmter Katalysatoren auf die Reduktion von speziellen α -Arylmethylketone. Hingewiesen wird auch auf den Einsatz von sogenannten Diphosphin-Liganden in Kombination mit Ruthenium und einem chiralen Diamin bei der Reduktion dieses Substrates.

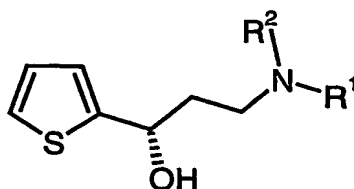
Es hat sich jedoch gezeigt, dass nicht ein Katalysator oder eine Klasse von Katalysatoren auf alle Hydrierungen gleich gut anwendbar ist, sondern jedes Reduktionsproblem gesondert im Hinblick auf den Katalysatoreinsatz und die Bedingungen untersucht werden muss. Dies gilt umso mehr, als dass man Hydrierungen betrachtet, die mit Katalysatoren vonstattan gehen, die nicht nur aus einem Liganden und einem Übergangsmetall bestehen, sondern, wie im obigen Fall geschildert, zwei verschiedene Liganden und das Übergangsmetall benötigen, um in ausreichendem Maße aktive zu sein.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Angabe eines Verfahrens zur enantioelektiven Reduktion von speziellen α -Heteroarylketonen. Dieses Verfahren sollte im technischen Maßstab unter ökonomischen und ökologischen Gesichtspunkten besonders gut funktionieren, d.h. im Hinblick auf Raumzeit-Ausbeute, Enantiomerenüberschüsse, Robustheit und Stoffeinsatzkosten oder Abfallentsorgungskosten denn gängigen Methoden des Standes der Technik überlegen sein. Insbesondere sollte sich das Verfahren dazu eignen, bestimmte enantiomerenangereicherte Alkohole als Intermediate für die Duloxetine[®]-Herstellung in vorteilhafter Art und Weise zur Verfügung zu stellen.

Diese Aufgabe wird anspruchsgemäß gelöst. Anspruch 1 richtet sich auf das erfindungsgemäße Verfahren. Abhängige Unteransprüche beschreiben bevorzugte Ausführungsformen.

Anspruch x ist auf ein bestimmtes bei der vorliegenden Reduktion entstehendes Zwischenprodukt gerichtet.

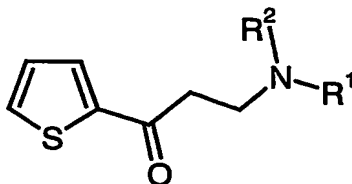
Dadurch, dass man in einem Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin

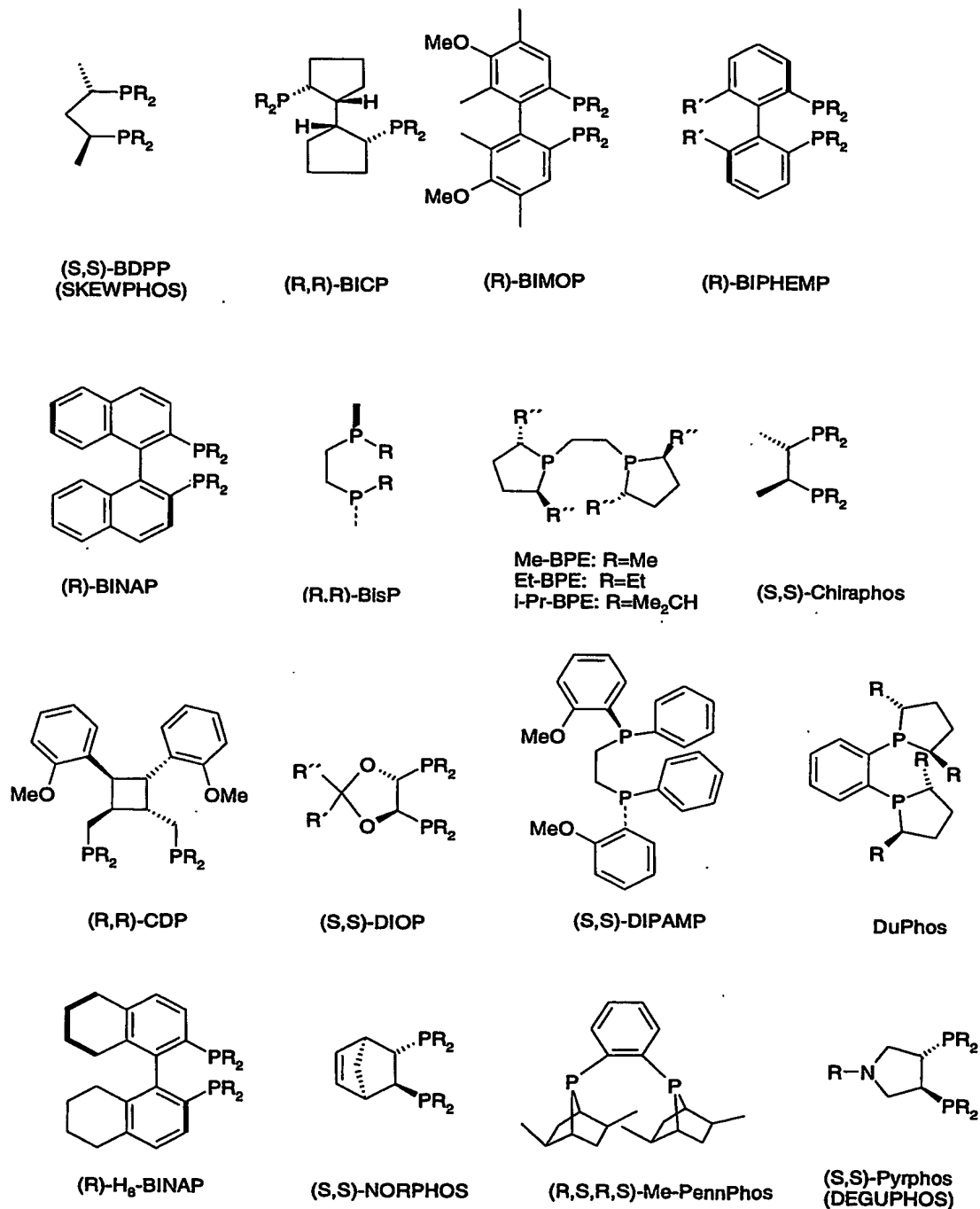
- R¹ und R² unabhängig voneinander stehen für H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Acyl, (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl, ((C₁-C₈)-Alkyl)₁₋₃-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, ((C₁-C₈)-Alkyl)₁₋₃-(C₆-C₁₈)-Aryl, ((C₁-C₈)-Alkyl)₁₋₃-(C₃-C₁₈)-Heteroaryl,
- oder die Reste R¹ und R² bilden zusammen eine (C₁-C₈)-Alkylenbrücke, wobei diese mit einer oder mehreren (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₃-C₁₈)-Heteroaryl, (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl-Resten unter Ausbildung von weiteren Chiralitätszentren substituiert sein können,
- durch enantioselektive Hydrierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



(II)

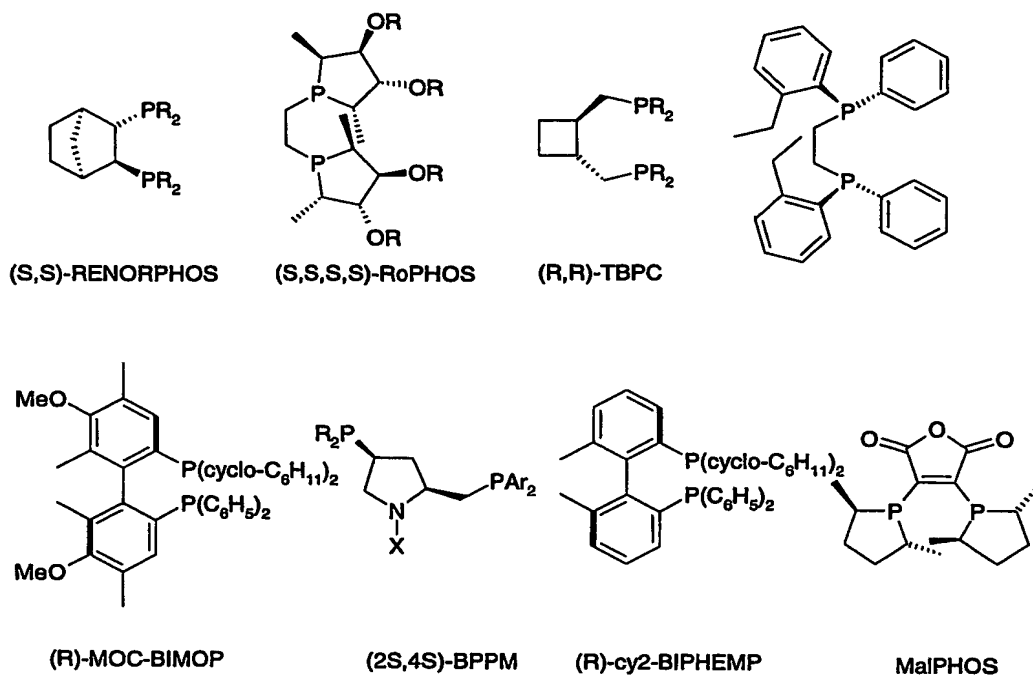
- worin R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung annehmen, einen Katalysator aufweisend einen enantiomerenangereicherten zweizähnigen phosphorhaltigen Liganden, ein Übergangsmetall und ein Diamin, vorzugsweise ein chirales, zur Hydrierung eingesetzt, gelangt man insbesondere überraschend, keinesfalls vorhersehbar und erfindungsgemäß besonders vorteilhaft zur Lösung der gestellten Aufgabe. Enantiomerenangereicherte Alkohole der allgemeinen Formel (I) sind mithilfe dieser Maßnahmen in sehr kurzen Reaktionszeiten und hohen Ausbeuten sowie ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen zu generieren. Besonders vorteilhaft ist es, wenn in obiger Reaktion Verbindungen eingesetzt werden, in denen R^2 eine COR^1 -Gruppe darstellt.
- 15 Unter phosphorhaltigen Liganden versteht der Fachmann vorzugsweise zweizählige Bisphosphine oder Bisphosphite bzw. deren gemischte Formen. Vorteilhaft einzusetzende phosphithaltige Liganden sind z.B. in J. Am Chem. Soc. 1994, 116, 4101; J. Org. Chem. 1997, 62, 6012; Asymmetry 10 (1999), 2129-2137; Asymmetry 10 (1999), 4009 oder auch im Anhang „Catalytic asymmetric synthesis“, Iwao Ojima, second edition, Wiley-VCH 2000 und dort zitierte Literatur beschrieben. Als Bisphosphin-Liganden können die in „Catalytic asymmetric synthesis“, Iwao Ojima, second edition, Wiley-VCH 2000, genannten erhalten. Eine weitere Zusammenstellung ist in ACS-Symposium Series 641 „Reductions in Organic Synthesis, Chapter 2: Chiral Ruthenium(II)catalysts for Asymmetric Hydrogenation“, 1996 veröffentlicht. Eine vorteilhafte Auswahl ist im folgenden Schema 1 aufgeführt.

Schema 1:



Weitere sind in Schema 2 aufgeführt.

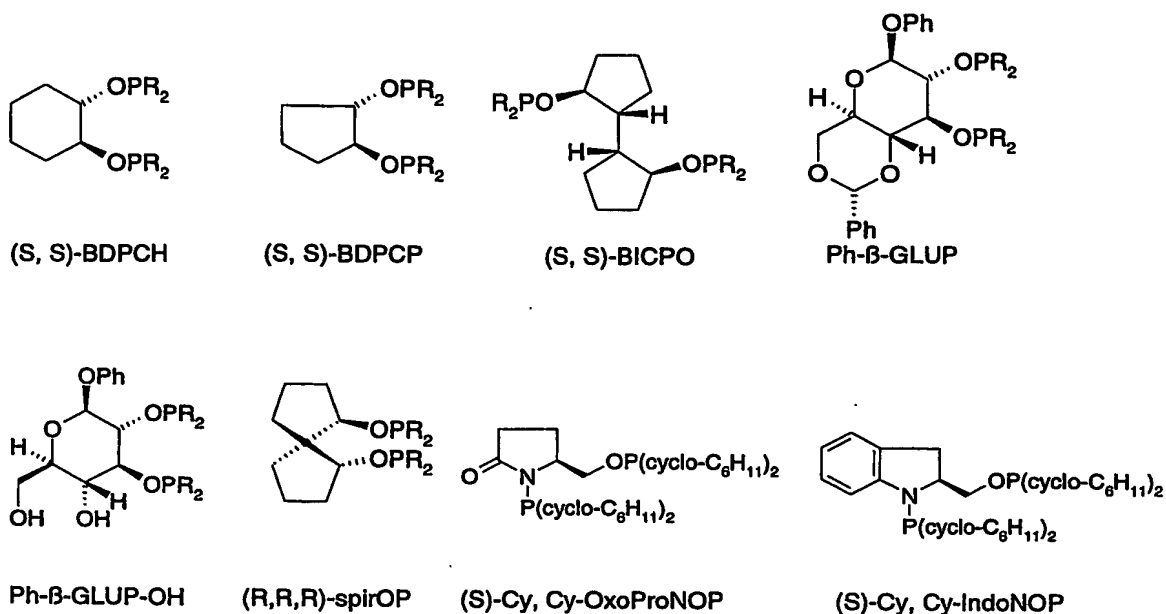
Schema 2:



Besonders vorteilhaft ist es, wenn man chirale
 phosphorhaltige Liganden ausgewählt aus der Gruppe
 5 bestehend aus Deguphos, Binap, Phanephos, Norphos, DIOP,
 Duphos, Prophos, BDPP, BPPM, Malphos, Rophos oder Basphos
 wie in Angew. Chem. 2001, 113, 40-75 und dort zitierte
 Literatur; in J. Org. Chem. 1999, 64, 6907; in Synthesis
 1997, 9, 983-1006 oder in Org. Lett. Vol. 2, No.12, 2000
 10 beschrieben sind, einsetzt. Ebenfalls gut einsetzbar sind
 solche aus der DE10100971.

Besonders geeignet als Phosphitliganden sind die in Schema 3 aufgeführten Liganden.

Schema 3:

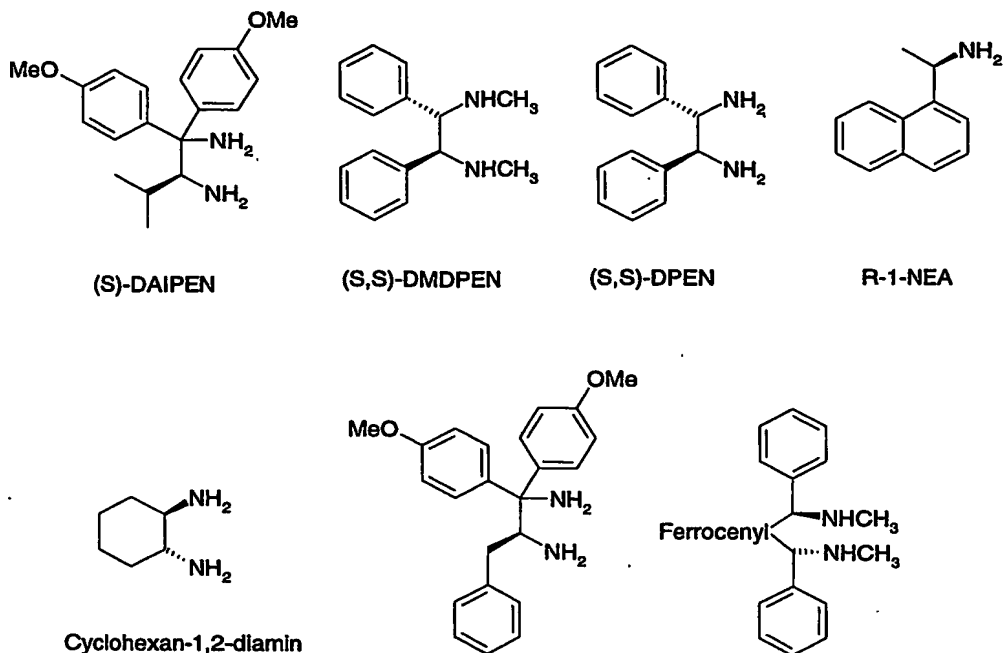


5

Als Diamin können im Prinzip alle chiralen 1,2-Diaminspezies dienen, welche im betrachteten Katalysator eine ausreichende Aktivität bzw. Selektivität bedingen. Als solche kommen insbesondere die in „Catalytic asymmetric synthesis“, Iwao Ojima, second edition, Wiley-VCH 2000, genannten in Betracht. Eine Auswahl ist in folgendem Schema 4 dargelegt.

10

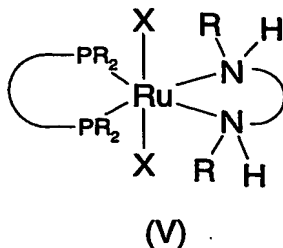
Schema 4:



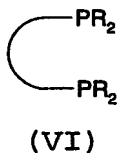
Besonders vorteilhaft hat sich der Einsatz von chiralen Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe DAIPEN, DPEN, DMDPEN, 1,2-Cyclohexyldiamin erwiesen.

Als Übergangsmetalle können prinzipiell alle dem Fachmann für das Hydrierproblem tauglich erscheinende Übergangsmetalle herangezogen werden. Insbesondere sind dies Übergangsmetall ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ru, Rh, Ir, Pd, in jedweder dafür geeignet erscheinenden Oxidationsform. Als Ladungsausgleich können dem Gesamtkomplex aus Diamin, Phosphinligand und Übergangsmetall verschiedene Gegenionen wie z.B. OTF⁻, ClO₄⁻, SbF₆⁻, PF₆⁻ oder BF₄⁻ oder dergleichen beigemischt sein.

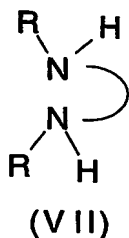
Der hieraus resultierende vorteilhafte Katalysator besitzt folgende Struktur V:



- 5 X ist ein wie eben aufgeführtes Anion zur Herstellung der Elektroneutralität. Bevorzugte Liganden der allgemeinen Formel (VI)



- 10 weisen als Substituenten R eine (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, Methoxy-(C₇-C₁₉)-Aralkyl auf, worin die Phosphan- oder Phosphitgruppen an einem chiralen Kohlenstoffgerüst kovalent verknüpft sind. Die enantiomerenangereicherten Aminliganden sind in der
- 15 allgemeinen Formel VII dargestellt,



- wobei besonders geeignete C₂-symmetrische Liganden, wie sie in „Catalytic asymmetric synthesis“, Iwao Ojima, second edition, Wiley-VCH 2000 aufgezeigt sind, Verwendung finden
- 20 können.

Besonders gut geeignet für die enantioselektive Hydrierung des Ketons (II) sind die in der Tabelle 1 aufgeführten Katalysatoern aus Liganden-Übergangsmetall-Kombinationen und einem entsprechenden Diamin:

5 Tabelle 1:

Phosphorhaltiger Katalysator	Diamin
(R)-Deguphos-RuCl ₂	1,2-Ethylandiamine
(R)-Deguphos-RuCl ₂	(R, R)-DPEN
(R)-Deguphos-RuCl ₂	(R, R)-1,2-Diaminocyclohexan
(R)-Deguphos-RuCl ₂	(R, R)-DAIPEN
(R)-BINAP*-RuCl ₂	1,2-Ethylandiamine
(R)-BINAP*-RuCl ₂	(R, R)-DPEN
(R)-BINAP*-RuCl ₂	(R, R)-1,2-Diaminocyclohexan
(R)-BINAP*-RuCl ₂	(R, R)-DAIPEN
(S)-DIOP-RuCl ₂	1,2-Ethylandiamine
(S)-DIOP-RuCl ₂	(R, R)-DPEN
(S)-DIOP-RuCl ₂	(R, R)-1,2-Diaminocyclohexan
(S)-DIOP-RuCl ₂	(R, R)-DAIPEN
(S)-PhanePHOS-RuCl ₂	1,2-Ethylandiamine
(S)-PhanePHOS-RuCl ₂	(R, R)-DPEN
(S)-PhanePHOS-RuCl ₂	(R, R)-1,2-Diaminocyclohexan
(S)-PhanePHOS-RuCl ₂	(R, R)-DAIPEN
(S)-BDPP-RuCl ₂	1,2-Ethylandiamine
(S)-BDPP-RuCl ₂	(R, R)-DPEN
(S)-BDPP-RuCl ₂	(R, R)-1,2-Diaminocyclohexan
(S)-BDPP-RuCl ₂	(R, R)-DAIPEN
(R)-Norphos-RuCl ₂	1,2-Ethylandiamine
(R)-Norphos-RuCl ₂	(R, R)-DPEN
(R)-Norphos-RuCl ₂	(R, R)-1,2-Diaminocyclohexan
(R)-Norphos-RuCl ₂	(R, R)-DAIPEN
(S, S)-BPPM-RuCl ₂	1,2-Ethylandiamine

(S,S)-BPPM-RuCl ₂	(R, R)-DPEN
(S,S)-BPPM-RuCl ₂	(R, R)-1,2-Diaminocyclohexan
(S,S)-BPPM-RuCl ₂	(R, R)-DAIPEN
(R)-ProPhos-RuCl ₂	1,2-Ethylandiamine
(R)-ProPhos-RuCl ₂	(R, R)-DPEN
(R)-ProPhos-RuCl ₂	(R, R)-1,2-Diaminocyclohexan
(R)-ProPhos-RuCl ₂	(R, R)-DAIPEN

*) Dazu gehört auch TolBINAP und XylBINAP

Die Abkürzungen der Ligandennamen, sowie die Formelbilder der Liganden sind zu finden in: Chemicals for Research, Catalog No. 19 von Strem, 2001-2003; Angew. Chem. 2001, 113, 40 [Lit. 16] oder auch in „Handbook of Chiral Chemicals“, David J. Ager, Marcel Dekker Inc., 1999.

Es ist bekannt, enantioselektive katalytische Hydrierungen nach zwei prinzipiell unterschiedlichen Verfahrensvarianten (mit molekularem Wasserstoff oder per Transferhydrierung) auszuführen. Auch das gegenständliche Verfahren kann entweder in Gegenwart von molekularem Wasserstoff oder mittels Transferhydrierung durchgeführt werden. Beide Verfahrensarten sind im Stande der Technik gewürdigt und können analog eingesetzt werden („Asymmetric transferhydrogenation of C=O and C=N bonds“, M. Wills et al. Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 2045; „Asymmetric transferhydrogenation catalysed by chiral ruthenium complexes“ R. Noyori et al. Acc. Chem. Res. 1997, 30, 97; „Asymmetric catalysis in organic synthesis“, R. Noyori, John Wiley & Sons, New York, 1994, S.123; „Transition metals for organic Synthesis“ Ed. M. Beller, C. Bolm, Wiley-VCH, Weinheim, 1998, Bd.2, S.97; „Comprehensive Asymmetric Catalysis“ Ed.: Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Springer-Verlag, 1999).

Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, wenn bei der erfindungsgemäßen Reaktion eine Base anwesend ist. Der Einsatz einer bevorzugten Base richtet sich nach

- verfahrenstechnischen bzw. kommerziellen Gesichtspunkten. Sie sollte möglichst preisgünstig sein, dafür aber besonders effektiv und sollte vor allen Dingen keinen negativen Einfluss auf z.B. die Enantiomerenreinheit der gebildeten Produkte besitzen. Vorteilhaft sind in diesem Zusammenhang Alkalialkoholate wie z.B. Natriummethanolat, Natriumethanolat oder Kaliumtert.-butylat sowie Kaliumisopropylat oder Carbonate oder Hydroxide der Alkali oder Erdalkalimetalle. Weiterhin von Vorteil sind organische Stickstoffbasen, wie Pyridin, DMAP, Triethylamin, Hünig-Base, 1,2-Ethylandiamin, Diphenylendiamin, 1,2-Di-(4-anisyl)-2-isobutyl-1,2-ethylandiamin, 1,2-Di-(4-anisyl)-2-isopropyl-1,2-ethylandiamin.
- Es ist weiterhin vorteilhaft diese Basen in einer ausreichenden Menge einzusetzen. Es hat sich herausgestellt, dass offensichtlich Säurereste die vorliegende Reaktion derart stören, dass diese einerseits eine geringe Ausbeute und andererseits eine geringe Enantiomerenanreicherung der Produkte bedingen. Es liegt im Ermessen des Fachmannes, hier eine möglichst adäquate Menge an Basezuschuss zu ermitteln. Besonders vorteilhaft ist ein molarer Überschuss an Base bezogen auf den eingesetzten Katalysator von $>1000 : 1$, besonders bevorzugt $> 100 : 1$, und ganz besonderes bevorzugt $> 20 : 1$. Auf das Substrat bezogen demgemäß eine der oben genannten Basen in einer Menge von 10-50 %, besonders bevorzugt 5-10 % und ganz besonders bevorzugt 1-5 % zugesetzt.
- Als Lösungsmittel kommen alle dem Fachmann für diesen Zweck in Frage kommende Lösungsmittel in Betracht, sofern sie sich gegenüber der erfindungsgemäßen Reaktion als inert erweisen. Insbesondere sind dies Alkohole, vorteilhaft die komplementären Alkohole der oben näher bezeichneten Alkoholate wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, tert.-Butanol in deren wasserhaltiger oder nicht wasserhaltiger

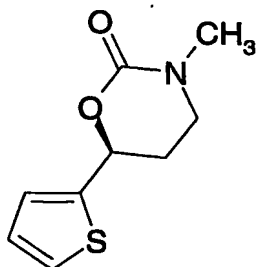
Form. Ganz besonders bevorzugt ist der Einsatz einer Mischung aus Isopropanol und Kaliumtert.-butylat.

Der Hydrierkatalysator aufweisend das Diamin, Übergangsmetall und den phosphorhaltigen Ligand wird
5 vorteilhafterweise in einer Konzentration von 0,01-5 mol% bezogen auf das zu hydrierende Substrat eingesetzt. Besonders bevorzugt ist der Einsatz in einer Konzentration, bei der möglichst wenig Katalysator bei einer möglichst optimalen Umsatzrate eingesetzt wird. Ganz besonders
10 bevorzugt ist dies bei einer Konzentration von 0,1-1 mol% der Fall. Äußerst bevorzugt verwendet man 0,1-0,5 mol% an Katalysator.

Die Temperatur während der Reaktion kann der Fachmann im Prinzip beliebig wählen, solange eine ausreichend schnelle
15 und selektive Reaktionsführung gewährleistet ist. Die Reaktion wird daher bevorzugt bei Temperaturen zwischen 0 und 100, mehr vorzugsweise zwischen 10 und 80 und besonders bevorzugt zwischen 20 und 60 °C durchgeführt.

Sofern man in Gegenwart von molekularem Wasserstoff
20 hydriert sollte ein Wasserstoffdruck von 1-200, vorzugsweise 2-100 und besonders bevorzugt zwischen 5-80 bar eingestellt werden.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist das cyclisches Carbamat der Formel III.



(III)

- 5 Dieses kann je nach Reaktionsführung als Neben- oder Hauptprodukt bei der Hydrierung des entsprechenden carbamat-geschützten Ketons auftreten (DE10207586) und kann dennoch vorteilhaft durch entsprechende Hydrolyse in die gewünschte entschützte Form überführt werden.
- 10 Zur Herstellung des enantiomerenangereicherten N-Methyl-3-(1-hydroxy)-3-(2-thienyl)propanamins geht der Fachmann so vor, dass er das entsprechende Keton in einem Alkohol löst, die Bestandteile des Hydrierkatalysators zur Mischung dazugibt und anschließend bei angemessener Temperatur und
- 15 entsprechendem Wasserstoffdruck hydriert.
- Da die Bestandteile des Hydrierkatalysator (Diamin, Übergangsmetall und phosphorhaltiger Ligand) in mehreren Diastereomeren und enantiomeren Formen eingesetzt werden können und der jeweils resultierende Komplex daher in Bezug
- 20 auf das zu hydrierende Substrat in sogenannten matched- oder mismatched-Konfigurationen vorliegen kann, muss der Fachmann prüfen, welches Paar von enantiomerenangereichertem Diamin und enantiomerenangereichertem Phosphinligand im
- 25 Hydrierkatalysator am geeignetsten arbeitet. Zur Herstellung des (S)-N-Methyl-3-(1-hydroxy)-3-(2-thienyl)-propanamins hat sich beispielsweise der (S)-PhanePhos-RuCl₂-(R,R)-DPEN-Komplex als Katalysator bewährt.

Als (C₁-C₈)-Alkyl sind anzusehen Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Isopropyl, *n*-Butyl, Isobutyl, *sec*-Butyl, *tert*-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl samt aller Bindungsisomeren.

- 5 (C₁-C₈)-Alkoxy ist ein über ein Sauerstoffatom an das betrachtete Molekül gebundener (C₁-C₈)-Alkyl-Rest.

(C₁-C₈)-Acyl ist ein über eine -C(=O)-Funktion ans betrachtete Molekül gebundener (C₁-C₈)-Alkylrest.

- 10 (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl ist ein über eine -O-C(=O)-Funktion ans Molekül gebundener (C₁-C₈)-Alkylrest.

- Unter einem (C₆-C₁₈)-Arylrest wird ein aromatischer Rest mit 6 bis 18 C-Atomen verstanden. Insbesondere zählen hierzu Verbindungen wie Phenyl-, Naphthyl-, Anthryl-, Phenanthryl-, Biphenylreste. Diese können einfach oder
15 mehrfach mit (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Haloalkyl, OH, Cl, NH₂, NO₂ substituiert sein. Außerdem kann der Rest ein oder mehrere Heteroatome wie N, O, S aufweisen.

Ein (C₇-C₁₉)-Aralkylrest ist ein über einen (C₁-C₈)-Alkylrest an das Molekül gebundener (C₆-C₁₈)-Arylrest.

- 20 (C₁-C₈)-Haloalkyl ist ein mit einem oder mehreren Halogenatomen substituierter (C₁-C₈)-Alkyl-Rest. Als Halogenatome kommen insbesondere Chlor und Fluor in Betracht.

- Ein (C₃-C₁₈)-Heteroarylrest bezeichnet im Rahmen der
25 Erfindung ein fünf-, sechs- oder siebengliedriges aromatisches Ringsystem aus 3 bis 18 C-Atomen, welches Heteroatome wie z. B. Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel im Ring aufweist. Als solche Heteroaromaten werden insbesondere Reste angesehen, wie 1-, 2-, 3-Furyl, wie 1-,
30 2-, 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 3-Thienyl, 2-, 3-, 4-Pyridyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-Indolyl, 3-, 4-, 5-Pyrazolyl, 2-, 4-, 5-Imidazolyl, Acridinyl, Chinolinyl, Phenanthridinyl, 2-,

4-, 5-, 6-Pyrimidinyl. Diese können einfach oder mehrfach mit (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Haloalkyl, OH, Halogen, NH₂, NO₂, SH, S-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein.

5 Unter einem (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl wird ein dem (C₇-C₁₉)-Aralkylrest entsprechendes heteroaromatisches System verstanden.

10 Unter dem Begriff (C₁-C₈)-Alkylenbrücke ist ein (C₁-C₈)-Alkylrest zu verstehen, der über zwei verschiedene C-Atome an das betreffende Molekül gebunden ist. Dieser kann einfach oder mehrfach mit (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Haloalkyl, OH, Halogen, NH₂, NO₂, SH, S-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₆-C₁₈)-Arylrest substituiert sein.

15 Unter (C₃-C₈)-Cycloalkyl versteht man Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl bzw. Cycloheptyl oder Cyclooctylreste. Dieser kann einfach oder mehrfach mit (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₈)-Haloalkyl, OH, Halogen, NH₂, NO₂, SH, S-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₆-C₁₈)-Arylrest substituiert sein.

Halogen ist Fluor, Chlor, Brom, Iod.

20 Die dargestellten chemischen Strukturen beziehen sich auf alle möglichen Stereoisomeren, die durch Abänderung der Konfiguration der einzelnen chiralen Zentren, Achsen oder Ebenen erreicht werden können, also alle möglichen Diastereomere, sowie alle darunter fallenden optischen Isomere (Enantiomere).

25 Enantiomerenangereichert oder enantiomer angereichert bezeichnet das Vorliegen von einem Enantiomer gegenüber seiner optischen Antipode im Gemisch mit >50%.

Die hier zitierten Schriften gelten als von der Offenbarung mitumfasst.

Beispiel 1: (S)-3-N-Ethoxycarbonyl-N-methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol

- 4.9 g (20,4 mmol) 3-N-Ethoxycarbonyl-N-methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon werden in einem 100 ml Büchi-
5 Rührautoklav vorgelegt und evakuiert. 18.4 mg (0.02 mmol) (R)-TolBINAP-RuCl₂-(1R, 2R)-Diphenylethyldiamin werden zusammen mit 0.4 ml (0.4 mmol) einer 1 M Kalium-tert. butylat-Lösung in 40 ml Isopropanol gelöst, 15 min gerührt und in den Autoklav gesaugt. Nach dem Spülen mit
10 Wasserstoff werden 10 bar Wasserstoff aufgepresst und 2 h lang bei 40 °C hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über Celite filtriert und eingeeengt. Es verbleiben 5.8 g eines gelb-braunen Öls, das laut HPLC den gewünschten Alkohol mit einem ee von 80.1 % enthält. Der Umsatz beträgt > 96 %.
15 Nach längerem Stehen nimmt der Gehalt an cyclischem Carbamat (III) deutlich zu.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.15 (t, CH₃), 1.9 (m, CH₂), 2.85 (s, N-CH₃), 3.20 (m, CH₂), 4.0 (q, O-CH₂), 4.8 (m, CH), 5.65 (t, OH), 6.95 (m, 2H-arom.), 7.4 (m, 1H-arom.).

20

Beispiel 2: (S)-[(N-Methyl)-4-(2-thienyl)-tetrahydro-2H-oxazin-2-on (cyclisches Carbamat III)].

- 50 g (207,4 mmol) 3-N-Ethoxycarbonyl-N-methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon werden in einem 1 l Rührautoklav
25 vorgelegt und evakuiert. 195 mg (0.2 mmol) (R)-TolBINAP-RuCl₂-(1R, 2R)-Diphenylethyldiamin werden zusammen mit 2.2 ml (2.2 mmol) einer 1 M Kalium-tert. butylat-Lösung in 450 ml Isopropanol gelöst, 15 min gerührt und in den Autoklav gesaugt. Nach dem Spülen mit Wasserstoff werden 10
30 bar Wasserstoff aufgepresst und 24 h lang bei 40 °C hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über Celite filtriert und eingeeengt. Es verbleiben 52 g eines gelb-braunen Öls, das beim Stehen langsam erstarrt. Laut HPLC erhält es die

gewünschte Verbindung zu > 80 %. 20 g des Rohproduktes werden in Isopropanol verrührt und abgesaugt. Das Rohmaterial wird aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhielt 6.7 g (34 %) des cyclischen Carbamates.

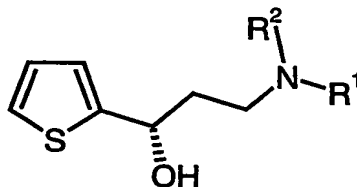
- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 2.18 (m, CH_2), 2.85 (s, N-CH_3), 3.35 (m, CH_2), 5.6 (dd, O-CH), 7.0 (m, 1H-arom.), 7.15 (m, 1H-arom.), 7.55 (m, 1H).

- 10 Beispiel 3: 4.9 g (20,4 mmol) 3-N-Ethoxycarbonyl-N-methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon werden in einem 100 ml Büchi-Rührautoklav vorgelegt und evakuiert. 4.9 mg (0.51 mmol) (S)-PhanePhos- RuCl_2 -(1R, 2R)-Diphenylethylendiamin werden zusammen mit 0.8 ml (0.8 mmol) einer 1 M Kalium-tert. butylat-Lösung in 40 ml Isopropanol gelöst, 15 min gerührt und in den Autoklav gesaugt. Nach dem Spülen mit Wasserstoff werden 10 bar Wasserstoff aufgepresst und 2 h lang bei 40 °C hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über Celite filtriert und das Filtrat eingeeengt. Es verbleiben 4.1 g eines gelb-braunen Öls, das laut HPLC einen ee von 93.4 % aufweist.

- 25 Nach bekannter Arbeitsweise, die in der Anmeldung DE10207586 beschrieben ist, lässt sich aus dem enantiomerenangereicherten Alkohol oder cyclischen Carbamat nach Abspaltung der Schutzgruppen der Monomethylalkohol mit > 99 % ee erhalten.

Patentansprüche:

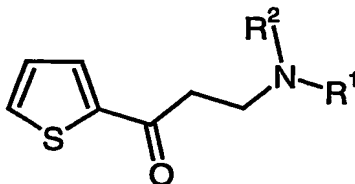
1. Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander stehen für H, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_1-C_8) -Acyl, (C_1-C_8) -Alkoxycarbonyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_6-C_{18}) -Aryl, (C_7-C_{19}) -Aralkyl, (C_3-C_{18}) -Heteroaryl, (C_4-C_{19}) -Heteroaralkyl, $((C_1-C_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - (C_3-C_8) -Cycloalkyl, $((C_1-C_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - (C_6-C_{18}) -Aryl, $((C_1-C_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - (C_3-C_{18}) -Heteroaryl, oder die Reste R^1 und R^2 bilden zusammen eine (C_1-C_8) -Alkylenbrücke, wobei diese mit einer oder mehreren (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_6-C_{18}) -Aryl, (C_7-C_{19}) -Aralkyl, (C_3-C_{18}) -Heteroaryl, (C_4-C_{19}) -Heteroaralkyl-Resten unter Ausbildung von weiteren Chiralitätszentren substituiert sein können, durch enantioselektive Hydrierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



(II)

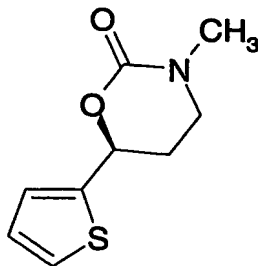
worin R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung

annehmen,
mit einem Katalysator aufweisend einen
enantiomerenangereicherten zweizähnigen
phosphorhaltigen Liganden, ein Übergangsmetall und ein
5 Diamin.

2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass
man chirale phosphorhaltige Liganden ausgewählt aus
der Gruppe bestehend aus Deguphos, Binap, Phanephos,
10 Norphos, DIOP, Duphos, Prophos, BDPP, BPPM, Malphos,
Rophos oder Basphos einsetzt.
3. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass
man als Diamin eine chirale Verbindung ausgewählt aus
15 der Gruppe DIAPEN, DPEN, DMDPEN, 1,2-Cyclohexyldiamin
einsetzt.
4. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass
man als Übergangsmetall ein Metall ausgewählt aus der
20 Gruppe bestehend aus Ru, Rh, Ir, Pd einsetzt.
5. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden
Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass
man in Gegenwart von molekularem Wasserstoff oder
25 mittels Transferhydrierung hydriert.
6. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden
Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass
man die Hydrierung in Gegenwart einer Base durchführt.
- 30 7. Verfahren nach Anspruch 6,
dadurch gekennzeichnet, dass
man die Base in einer molaren Menge bezogen auf den
Katalysator von $>10^{3-4}$: 1 einsetzt.

8. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass
man die Hydrierung in Lösungsmitteln ausgewählt aus
5 der Gruppe bestehend aus Methanol, Ethanol,
Isopropanol, tert.-Butanol in deren wasserhaltiger
oder nicht wasserhaltiger Form durchführt.
9. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
10 dadurch gekennzeichnet, dass
man den Katalysator aufweisend das Diamin,
Übergangsmetall und den phosphorhaltigen Ligand in
einer Konzentration von 0,1-0,5 mol% einsetzt.
10. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
15 dadurch gekennzeichnet, dass
die Temperatur während der Hydrierung zwischen 0 und
100, mehr vorzugsweise zwischen 10 und 80 und
besonders bevorzugt zwischen 20 und 60 °C beträgt.
- 20 11. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass
im Falle der Hydrierung mit molekularem Wasserstoff
ein Wasserstoffdruck von 1-200, vorzugsweise 2-100 und
25 besonders bevorzugt zwischen 5-80 bar eingestellt
wird.

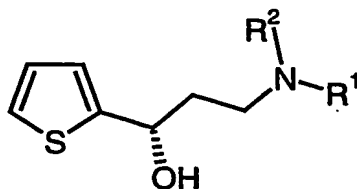
12. Cyclisches Carbamat der Formel III.



(III)

Zusammenfassung:

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

5 durch katalytische enantioselektive Hydrierung der entsprechenden Ketone. Eingesetzt werden u.a. Rutheniumkatalysatoren mit chiralen Diaminen und chiralen Bisphosphinen als Liganden.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.